

## Statistische Testverfahren zum objektiven Nachweis von Auditory Steady-State Responses (ASSR) im Frequenzbereich

Die Erfindung betrifft das Gebiet der objektiven Messung des  
5 Hörvermögens unter Nutzung von auditorisch evozierten steady-  
state responses (auditory steady-state responses, ASSR). Die  
vorgeschlagenen Verfahren zum objektiven Nachweis von ASSR im  
Frequenzbereich können sowohl bei einem ASSR-basierten  
Neugeborenen-Hörscreening als auch bei der objektiven  
10 Hörschwellenmessung auf ASSR-Basis eingesetzt werden.

Es sind zwei verschiedene Arten von ASSR bekannt:

1. click-evozierte ASSR
2. ASSR, die durch einen amplituden- oder frequenzmodulierten  
15 Dauerton evoziert werden, die auch als amplitude-modulation  
following response (AMFR) bezeichnet werden.

Beide Arten von ASSR werden im Frequenzbereich durch sog.  
Harmonische (eine Grundwelle und mehrere Oberwellen)  
beschrieben (Abbildung 1). Die Frequenz der Grundwelle  
20 entspricht der Click-Reizrate bzw. der Frequenz des  
Modulationssignals. Die Frequenzen der Oberwellen ergeben  
sich als Vielfache der Frequenz der Grundwelle. Das bedeutet,  
daß die gesamte Antwort durch wenige Spektrallinien  
repräsentiert wird. Der wesentliche Anteil der durch das  
25 Spontan-Elektroenzephalogramm (Spontan-EEG) bedingten  
Rauschleistung ist dagegen auf die zwischen den Harmonischen  
liegenden Spektrallinien konzentriert.

Der objektive Nachweis der bekannten ASSR erfolgt nahezu  
30 ausschließlich im Frequenzbereich. Im Frequenzbereich ist  
jede Spektrallinie durch eine spektrale Amplitude und einen  
Phasenwinkel definiert. Für den Antwort-Nachweis im  
Spektralbereich sind mehrere statistische Verfahren bekannt.  
(Stapells DR, Makeig S, Galambos R. Auditory steady-state

responses: Threshold prediction using phase coherence.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology

1987;67:260-270; Valdes JL, Perez-Abalo MC, Martin V, Savio

G, Sierra C, Rodriguez E, Lins O. Comparison of statistical

5 indicators for the automatic detection of 80 Hz auditory

steady state response (AMFR). Ear and Hearing 1997;18:420-

429), die als sog. One-Sample Tests nur den Phasenwinkel oder

auch Phase und Amplitude einer einzelnen Spektrallinie,

vorzugsweise der 1. Harmonischen (Grundwelle) auswerten.

10 Hierzu wird das registrierte Zeitsignal epochenweise in den

Frequenzbereich transformiert. Die Länge der transformierten

Epochen muß so gewählt werden, daß die Epoche exakt ein

ganzzahliges Vielfaches der Periodendauer der Click-Reizrate

bzw. der Modulationsfrequenz ist. In dem nach der

15 Transformation vorliegenden Frequenzspektrum wird die der

Click-Reizrate bzw. der Modulationsfrequenz entsprechende

Spektrallinie (Grundfrequenz) aufgesucht und getestet. Der

Vorteil des Antwort-Nachweises im Frequenzbereich gegenüber

dem direkten Nachweis im Zeitbereich besteht darin, daß im

20 Spektralbereich der Anteil der Rauschleistung, der durch die

zwischen den Harmonischen liegenden Spektrallinien

repräsentiert wird, die Response Detection nicht stört, da

diese Spektrallinien nicht in die Testung einbezogen werden.

Der Nachteil der in den oben genannten Publikationen

25 eingesetzten sogenannten "one-sample Tests" besteht in der

Beschränkung der statistischen Testung auf die Grundfrequenz.

ASSR werden jedoch in der Regel nicht allein durch die der

Click-Folgefrequenz bzw. der Modulationsfrequenz

entsprechende Grundfrequenz, sondern auch durch eine oder

30 mehrere Oberwellen repräsentiert, auf die ein nicht zu

vernachlässigender Anteil der Response-Signalleistung

entfällt. Ein objektives Nachweisverfahren, das sich nur auf

die Grundwelle beschränkt, ist deshalb nicht optimal.

Von Stürzebecher sowie von Stürzebecher et al. werden ebenfalls im Frequenzbereich arbeitende statistische Test-Verfahren beschrieben (Stürzebecher E: "Method for hearing screening of newborn by means of steady-state response evoked with high click rate", European patent application EP 01610060.4.; Stürzebecher, E, Cebulla M, Baag M, Thie R: "Verfahren zur objektiven frequenzspezifischen Hörschwellenbestimmung mittels der Amplitude-Modulation Following Response (AMFR)", European patent application EP1099408 A2). Als statistische Tests werden sogenannte q-sample Tests eingesetzt, die für den statistischen Nachweis der ASSR sowohl die Grundwelle als auch die relevanten Oberwellen einbeziehen. Es handelt sich dabei um den aus der Literatur bekannten "q-sample uniform scores Test" (Mardia KV. Statistics of directional data. Academic Press London and New York 1972) und eine von Stürzebecher et al. vorgeschlagene Modifikation dieses Tests (Stürzebecher, E, Cebulla M, Baag M, Thie R: "Verfahren zur objektiven frequenzspezifischen Hörschwellenbestimmung mittels der Amplitude-Modulation Following Response (AMFR)", European patent application EP1099408 A2).

Die Rechenvorschrift für den von Mardia, 1972 beschriebenen q-sample uniform scores Test lautet:

Let  $\{x_{ik}; 1 \leq i \leq m, 1 \leq k \leq q\}$  be a collection of random variables (phase angles  $\varphi_{ik}$ );  $q$  is the number of samples (spectral lines) with the sample size  $m$  (number of epochs), i.e. there are  $q \times m = n$  phase angle values. The  $n$  phase values were ranked in a single sequence. Let  $r_{ik}$ ,  $i = 1, \dots, m$ , be the ranks of the phase angles in the  $k$ th sample.

The phase angles  $\varphi_{ik}$  are then replaced by the uniform scores

$$\beta_{ik} = \frac{2 \cdot \pi \cdot r_{ik}}{n}.$$

The test statistics used is

5

$$W = \frac{2}{m} \cdot \sum_{k=1}^q (C_k^2 + S_k^2)$$

$$\text{with } C_k = \sum_{i=1}^m \cos \beta_{ik}; \quad S_k = \sum_{i=1}^m \sin \beta_{ik}$$

10

where

$r_{ik}$  are the ranks of the  $n$  phase angles ( $n = q \times m$ ),  
 $q$  is the number of samples (number of included spectral  
 15 lines)

and  $m$  is the sample size (number of epochs).

$W$  is distributed as Chi-square with  $2(q-1)$  degrees of  
 freedom.

20

Wie aus der Rechenvorschrift erkennbar, werden nur die  
 Phasenwinkel genutzt, die spektralen Amplituden bleiben  
 unberücksichtigt. Zu diesem Informationsverlust kommt noch  
 ein weiterer hinzu. Es gehen nicht die Phasenwinkel selber,  
 sondern nur die Ranks in die Berechnung des Testwertes ein.

25

Das hat zwar den Vorteil, daß das Verfahren  
 verteilungsunabhängig (nonparametric) ist, die Folge der in  
 Kauf genommenen Informationsverluste ist aber eine geringere  
 Power des Tests. Für das Hörscreening und für die objektive  
 Hörschwellenbestimmung sollte jedoch die Testpower so hoch

30

wie möglich sein. Stürzebecher et al. haben deshalb eine  
 Modifikation des Tests vorgenommen (hier als Test-  
 Modifikation 1 bezeichnet), die neben den Phasen auch die  
 spektralen Amplituden in Form der Ranks der Amplituden  
 berücksichtigt:

### Test-Modifikation 1

Additionally to the phase angles, the spectral amplitudes  $A_{ik}$  were taken into account. Like the phase angles, the spectral  
 5 amplitudes  $A_{ik}$  are ranked in a single sequence: Let  $a_{ik}$ ,  
 $i = 1, \dots, m$  be the ranks of the spectral amplitudes  $A_{ik}$  in

the  $k$ th sample. The phase angles  $\varphi_{ik}$  were replaced by the  
 uniform scores  $\beta_{ik} = \frac{2 \cdot \pi \cdot r_{ik}}{n}$ .

10 The test statistics used for the modified  $q$ -sample uniform  
 scores test is

$$W^{1*} = \frac{2^2}{q^2 \cdot (q+1)^2} \cdot \frac{2}{m} \cdot \sum_{k=1}^q (C_k^{*2} + S_k^{*2})$$

15

$$\text{with } C_k^* = \sum_{i=1}^m a_{ik} \cdot \cos \beta_{ik}; \quad S_k^* = \sum_{i=1}^m a_{ik} \cdot \sin \beta_{ik}$$

$$\text{and } \beta_{ik} = \frac{2 \cdot \pi \cdot r_{ik}}{n},$$

20

where

$r_{ik}$  are the ranks of the  $n$  phase angles ( $n = q \times m$ ),

$q$  is the number of samples

25  $m$  is the sample size of the  $q$  samples and

$a_{ik}$  are the ranks of the  $n$  spectral amplitudes  $A_{ik}$ .

Diese bereits bekannte Testmodifikation nutzt zwar durch die  
 30 Einbeziehung der spektralen Amplituden mehr Information aus  
 als der  $q$ -sample uniform scores Test von Mardia (1972) und  
 ist wegen der Verwendung der Ranks statt der realen Phasen-  
 und Amplitudenwerte weiterhin parameterfrei, die Arbeit mit  
 den Ranks der Phasen und Amplituden anstelle der

tatsächlichen Werte bedeutet aber weiterhin, daß die vorhandene Information nicht vollständig genutzt wird mit der Konsequenz, daß die Testpower nicht optimal ist.

- 5 Aufgabe der Erfindung ist es, verschiedene weitere Modifikationen des bekannten q-sample uniform scores Test vorzustellen, bei denen die zu Verfügung stehende Information der Phasen bzw. der Phasen und der spektralen Amplituden vollständig ausgenutzt wird.

10

Folgende neue Modifikationen des bekannten q-sample uniform scores Tests werden vorgeschlagen:

#### Test-Modifikation 2

- 15 Es werden nur die Phasenwinkeln verwendet, aber im Unterschied zum bekannten q-sample uniform scores Test von Mardia, 1972 wird nicht mit den Ranks, sondern mit den über die Fouriertransformation berechneten Phasenwinkeln gearbeitet.

20

Let  $\{x_{ik}; 1 \leq i \leq m, 1 \leq k \leq q\}$  be a collection of random variables (phase angles  $\varphi_{ik}$ );  $q$  is the number of samples (spectral lines) with the sample size  $m$  (number of epochs), i.e. there are  $q \times m = n$  phase angle values.

25

The test statistics used is

$$W^{2*} = \frac{2}{m} \cdot \sum_{k=1}^q (C_k^2 + S_k^2)$$

30

$$\text{with } C_k = \sum_{i=1}^m \cos \varphi_{ik}; \quad S_k = \sum_{i=1}^m \sin \varphi_{ik}$$

where

35

q is the number of samples (number of included spectral lines)

and m is the sample size (number of epochs).

5

### Test-Modifikation 3

Es werden wie bei der bekannten Modifikation spektrale Amplituden und Phasenwinkel verwendet, die Phasenwinkel aber ungerankt, während für die spektralen Amplituden weiterhin die Ranks in den Test eingehen.

10

The spectral amplitudes  $A_{ik}$  are ranked in a single sequence: Let  $a_{ik}$ ,  $i = 1, \dots, m$  be the ranks of the spectral amplitudes  $A_{ik}$  in the  $k$ th sample.

The test statistics used is

15

$$W^{3*} = \frac{2^2}{q^2 \cdot (q+1)^2} \cdot \frac{2}{m} \cdot \sum_{k=1}^q (C_k^{*2} + S_k^{*2})$$

$$\text{with} \quad C_k^* = \sum_{i=1}^m a_{ik} \cdot \cos \varphi_{ik}; \quad S_k^* = \sum_{i=1}^m a_{ik} \cdot \sin \varphi_{ik}$$

20

where

25

q is the number of samples

m is the sample size of the q samples and

$a_{ik}$  are the ranks of the spectral amplitudes  $A_{ik}$

$\varphi_{ik}$  are the phase angles.

30

### Test-Modifikation 4

Hier werden sowohl die mittels der Fouriertransformation berechneten Werte der Phasenwinkel als auch der spektralen Amplituden direkt (ungerankt) verwendet.

35

The test statistics used is

$$W^{4*} = \frac{2^2}{q^2 \cdot (q+1)^2} \cdot \frac{2}{m} \cdot \sum_{k=1}^q (C_k^{*2} + S_k^{*2})$$

5            with             $C_k^* = \sum_{i=1}^m A_{ik} \cdot \cos \varphi_{ik}; \quad S_k^* = \sum_{i=1}^m A_{ik} \cdot \sin \varphi_{ik}$

where

10    q is the number of samples  
       m is the sample size of the q samples and  
        $A_{ik}$  are the spectral amplitudes  
        $\varphi_{ik}$  are the phase angles.

15    Ein wesentliches Problem bei der Anwendung der  
       erfindungsgemäßen Test-Modifikationen besteht darin, daß  
       infolge der durchgeführten Modifikationen die jeweils  
       zugehörige Dichtefunktion der Testwerte (probability density  
       function) für die Nullhypothese unbekannt ist. Deshalb können  
       die für die Anwendung der Tests erforderlichen kritischen  
       Testwerte (erforderlich für die Entscheidung: Testergebnis  
       positiv oder negativ) nicht den in der Literatur vorliegenden  
       Tabellen entnommen werden.

25    Eine bekannte Möglichkeit für die Berechnung der  
       Dichtefunktion der Nullhypothese bietet die Monte Carlo  
       Simulation. Hierbei wird mit einem Zufallsgenerator eine sehr  
       große Anzahl Paare von Zufallszahlen erzeugt. Aus jedem  
       Zahlen-Paar wird eine spektrale Amplitude und ein  
       Phasenwinkel berechnet und darauf der statistische Test  
       angewendet. Aus der resultierenden sehr großen Anzahl von  
       Testwerten wird die Verteilung der Nullhypothese berechnet.  
       Aus der Verteilung kann der gesuchte kritische Testwert  
       abgelesen werden.



Die bei den Simulationen angenommene Normalverteilung der spektralen Amplituden und Phasen kann jedoch bei den realen spektralen Amplituden und Phasenwinkeln nicht vorausgesetzt werden.

5

Bestandteil der Erfindung ist deshalb das folgende Verfahren zur Berechnung der Verteilung der Nullhypothese, das die reale Verteilung der spektralen Amplituden und Phasenwinkel berücksichtigt:

- 10 Voraussetzung ist das Vorliegen einer großen Anzahl (>100) ASSR-Recordings, bei denen die Rohdaten des abgeleiteten Elektroenzephalogramms (EEG) kontinuierlich auf der Festplatte gespeichert wurden (ca. 200 Epochen, Länge einer Epoche ca. 1 Sekunde). Wie **Abbildung 1** zeigt, ist die
  - 15 Antwort auf wenige Spektrallinien (Grundwelle bei 160 Hz, die höheren Harmonischen bei Vielfachen von 160 Hz) begrenzt. Da bei einer Epochenlänge von etwa 1 Sekunde die spektrale Auflösung etwa 1 Hz beträgt, liegen zwischen zwei Harmonischen mehr als 150 Spektrallinien, die nur das aus dem
  - 20 Spontan-EEG resultierende Rauschen enthalten. Wenn man den statistischen Test auf diese Spektrallinien anwendet, so erhält man bei 100 Recording von je 200 Epochen etwa 3 000 000 Testwerte (100x200x150). Die aus diesen Testwerten berechnete Verteilung stellt eine sehr gute Schätzung der für
  - 25 die realen Daten zutreffenden Dichtefunktion der Nullhypothese dar, aus der der gesuchte kritische Testwert abgelesen werden kann.
- Als Beispiel ist in **Abbildung 2** die mittels der hier beschriebenen Methode berechnete Dichtefunktion der
- 30 Nullhypothese für die Test-Modifikation 1 angegeben.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Lösung hat folgenden Vorteil:

Während die bekannten Lösungen durch Beschränkung auf die Ranks der Phasenwinkel (q-sample uniform scores Test) bzw. die Ranks der Phasenwinkel und der spektralen Amplituden (Modifikation 1) die im Spektrum enthaltene Information nur teilweise nutzen, werden durch die erfindungsgemäßen Modifikationen (Modifikation 2 - 4) mehr Information (Mod. 2 und 3) bzw. die gesamte im Spektrum enthaltene Information (Mod. 4) genutzt. Daraus resultiert eine höhere Testpower der vorgeschlagenen Modifikationen. Eine höhere Testpower führt dazu, daß bei einem Hörscreening mit vorgegebenen Reizpegel die Antwort schneller detektiert wird, dadurch ist der Zeitaufwand für das Screening geringer. Bei einer objektiven Hörschwellenbestimmung ist infolge der höheren Testpower eine genauere objektive Schwellenbestimmung möglich, da der Antwortnachweis näher an der Hörschwelle des Patienten gelingt.

Der Verzicht auf die Verteilungsunabhängigkeit bei den vorgeschlagenen Modifikationen ist kein Nachteil, da die zutreffenden Verteilungen der Nullhypothese entsprechend dem vorgeschlagenen Verfahren an Hand der Daten ermittelt werden.

## Patentansprüche

1. Statistische Testverfahren zum objektiven Nachweis von  
Auditory Steady-State Responses (ASSR) im  
5 Frequenzbereich unter verwendung q-sample uniform scores  
Test, wobei nur die Phasenwinkeln verwendet werden.
2. Statistische testverfahren nach anspruch 1, wobei den  
über eine Fouriertransformation berechneten  
10 Phasenwinkeln verwendet werden.
3. Statistische Testverfahren zum objektiven Nachweis von  
Auditory Steady-State Responses (ASSR) im  
Frequenzbereich unter verwendung q-sample uniform scores  
15 Test, wobei spektrale Amplituden und Phasenwinkel  
verwendet, die Phasenwinkel aber ungerankt, während für  
die spektralen Amplituden weiterhin die Ranks in den  
Test eingehen.
- 20 4. Statistische Testverfahren zum objektiven Nachweis von  
Auditory Steady-State Responses (ASSR) im  
Frequenzbereich unter verwendung q-sample uniform scores  
Test wobei die mittels der Fouriertransfomation  
berechneten Werte der Phasenwinkel als auch der  
25 spektralen Amplituden direkt (ungerankt) verwendet  
werden.
5. Statistische Testverfahren zum objektiven Nachweis von  
Auditory Steady-State Responses (ASSR) im  
30 Frequenzbereich unter verwendung q-sample uniform scores  
Test nach einer den oben genannten ansprüche wobei den  
testverfahren teil eine computerprogram ist, welche auf  
einer lagermedium, sowie einer diskette, einer CD-ROM,  
einer Hard-Disk oder ähnliches gelagert ist.

6. Testgerät für die ausführung einer Statistische  
Testverfahren zum objektiven Nachweis von Auditory  
Steady-State Responses (ASSR) im Frequenzbereich unter  
5 verwendung q-sample uniform scores Test, mit einer  
computerprogram umfassend eine oder mehrere von den  
obigen genannten funktionalitäten.

## Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein statistisches Testverfahren zum objektiven Nachweis von Auditory Steady-State Responses (ASSR) im Frequenzbereich unter Verwendung q-sample uniform scores Test, wobei nur die Phasenwinkel verwendet werden. In einer Ausführungsbeispiel werden diese über eine Fouriertransformation berechneten Phasenwinkel verwendet. In einer anderen Ausführungsbeispiel werden spektrale Amplituden und Phasenwinkel verwendet, die Phasenwinkel aber ungerankt, während für die spektralen Amplituden weiterhin die Ranks in den Test eingehen. In einer noch anderen Ausführungsbeispiel werden die mittels der Fouriertransformation berechneten Werte der Phasenwinkel als auch der spektralen Amplituden direkt (ungerankt) verwendet. Die Erfindung betrifft noch ein Testgerät für die Ausführung des statistischen Testverfahrens.